

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

1182

PAR

Jean Pierre CLEDAT

né le 2 Novembre 1935 à Freneuse (S&O)

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

L'ETHIONAMIDE PAR VOIE VEINEUSE
DANS LE TRAITEMENT
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE.

Président : Mr BARIETY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V.

10-1-1914

10-1-1914

10-1-1914

10-1-1914

10-1-1914

10-1-1914

10-1-1914

10-1-1914

10-1-1914

10-1-1914

10-1-1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

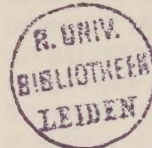
N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

PAR
Jean Pierre CLEDAT

né le 2 Novembre 1935 à Freneuse (S&O)

Présentée et soutenue publiquement le :



L'ETHIONAMIDE PAR VOIE VEINEUSE
DANS LE TRAITEMENT
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE.

Président : Mr BARIETY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550221_0020

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Jean VERNE
2^e ASSESSEUR } Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNÉ (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNGK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RIEGER (R.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	VARANGOT (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	LELONG (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MARIE (J.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BERNARD (E.)
Clinique stomatologique (Pitié)	MICHAUX (L.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique	ROUX (M.)
Clinique traumatologique	LEMAIRE (A.)
Sémiologie médicale	GAULTIER (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	PADOVANI (P.)
Clinique urologique (Necker)	DOMART (A.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	POILLEUX (F.)
	SOVELLAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIENOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.)	Orthopédie	{ JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSET (F.) CHOMETTE (G.) COUGOU (Ch.), m. conf. HEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	{ DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	{ COLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)		{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBY (M.) GARNIER (H.)
Biochimie médicale	{ BABLIEN El. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUN (J.) JEROME (H.)	Pathologie chirurgicale	{ (Cl. de) CAUDANT-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie exotique	{ SCHNEIDER (J.)
Carcinologie	{ BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		{ BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÖPER (J.) MAURICE (J.) NIKOL (Cl.) RICHEY (G.)
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)	Pathologie expérimentale	{ AUSSANHAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRIGAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) MOUSSET (E.) LAROQUE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Electro-Radiologie	LEDCUX-LEBARD (G.)		{ JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPEROU (G.) MANDE (R.) MOZIGGERS (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Hématologie	{ BEGGIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Pathologie médicale	
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	{ BESANCON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)		
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique	{ BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)		
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumo ptisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELIRE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur BARIETY

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine
de Paris.

Médecin de l'Hotel-Dieu.

Qui m'a fait le grand Honneur
de présider cette Thèse.

En très respectueux hommage de
ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Maurice SERFATI

Assistant de Clinique Médicale à l'Hotel-Dieu

A Monsieur le Docteur Jacques POULET

Médecin des Hôpitaux

Qui ont bien voulu me confier des
observations de malades, et qui m'ont
corrigé ce travail me guidant de leurs
précieux conseils.

En témoignage de tout mon respect et
de ma vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur VAUTIER

Chef du Service de Phtisiologie de l'Hôpital
de Bayeux

qui m'a inspiré ce travail et aidé
dans sa réalisation.

En témoignage de mes plus vifs
remerciements.

A Mes parents,

A ma Famille,

A tous mes Amis.

RIST (13) résumant ses travaux concernant l'utilisation du 1314 Th comme médicament anti-tuberculeux concluait ainsi :

" Plusieurs problèmes demandent une solution urgente :

1 - Celui de la dose minima permettant de traiter des lésions récentes par l'association Ethionamide - Isoniazide par voie buccale à domicile sans réaction d'intolérance digestive.

2 - Celui des artifices permettant d'augmenter la tolérance digestive à l'Ethionamide et celui de l'administration parentérale du médicament.

3 - Celui du métabolisme de l'Ethionamide in vivo.

En effet, si l'Ethionamide depuis son introduction en thérapeutique phtisiologique s'est montré d'une activité le portant au rang des produits antituberculeux majeurs, les manifestations d'intolérance, essentiellement digestives qu'il entraîne en ont sensiblement limité l'utilisation. Pour COHEN (6) 67 % de troubles digestifs, goût métallique ou soufré,, sialorrhée, anorexie, gastralgies, vomissements, coliques et diarrhées, donc variables dans leur nature et leur intensité, nécessitant dans certains cas l'arrêt du traitement. Pour P. VERAN, C. MOIGNETEAU, R. TRICHEREAU et N. RIST (21) 15 % de manifestations digestives; une tolérance digestive "nulle" dans 5 % des cas pour BROUET (2), 6,7 % pour VERAN (20), 13 % pour SCHERDING (15) et 16 % pour DADDI (7). Sur une série de 100 malades CH. GERNEZ RIEUX, A. TACQUET, P. FOURNIER et V. MACQUET (9) doivent interrompre le traitement dans 9 cas en raison de l'intensité des troubles digestifs provoqués par le 1314 Th per os.

Le chlorhydrate d'Ethionamide s'est révélé d'une tolérance nettement supérieure au 1314 Th par voie buccale, confirmée par les résultats obtenus chez un nombre sans cesse croissant de malades traités par voie veineuse.

I - LE CHLORHYDRATE D'ETHINAMIDE

Présenté sous forme de poudre lyophilisée, dosé à 0,60 g. de chlorhydrate par flacon, soit 0,50 g d'Ethinamide Base, il possède in vivo la même activité que le 1314 Th per os. On l'utilise dilué dans 10 ml d'eau distillée, en perfusions veineuses, associé à 500 ml de sérum glucosé isotonique l'ensemble présentant un pH 3. En ajoutant à la perfusion 8 ml de sérum bicarbonaté du codex on obtient une préparation de pH 4,5. Il n'est pas possible de diminuer l'acidité de la solution perfusion, l'Ethionamide précipitant sous forme de base de coloration jaune aux environs de pH 5. Cette solution à 1 pour 1.000 et de pH 4,5 est à utiliser immédiatement après sa préparation en perfusions veineuses d'une durée variable avec les sujets, en moyenne de 3 h. environ.

II - CONDUITE DES ESSAIS

Notre étude porte sur 41 cas retenus. Il s'agit de malades des deux sexes, d'âges différents (de 19 à 70 ans) atteints de tuberculose récente ou ancienne et traités en milieu hospitalier Service du Professeur BARIETY (Hotel-Dieu) et Service du Docteur VAUTIER (Hôpital de Bayeux).

Nous avons pleinement conscience du fait qu'une étude portant sur un nombre de cas somme toute modeste est loin de pouvoir apporter des conclusions totales et définitives quant à l'activité thérapeutique de ce dérivé soluble. Aussi avons-nous orienté nos observations dans une direction plus compatible avec

le nombre de sujets dont nous disposions. Nous avons observé avec fidélité les manifestations d'intolérance dues aux perfusions veineuses, relatant les moindres faits, y compris ceux qui à priori semblent dans l'état actuel de nos connaissances ne présenter que des rapports lointains avec l'objet de notre étude.

Nos observations en ce qui concerne l'activité thérapeutique du chlorhydrate d'Ethionamide porteront sur un nombre plus restreint de cas; sur 41 observations valables quant à la tolérance du médicament, un certain nombre d'entre elles n'ont pu être retenues pour l'étude des résultats bactériologiques et radiologiques.

A - REPARTITION DES SUJETS

Tableau I

	Hommes	Femmes	Total
Moins de 20 ans	2	1	3
21 à 30 ans	10	3	13
31 à 40 ans	6	2	8
41 à 50 ans	3	1	4
51 à 60 ans	8	1	9
61 à 70 ans	3	1	4
	32	9	41

Répartition des sujets traités en fonction du caractère récent ou ancien des lésions tuberculeuses :

Tableau II

	Hommes	Femmes	Total
Tuberculose	20	6	26
Tuberculose ancienne			
1ère rechute	8	2	10
2ème rechute	2	1	3
3ème rechute	2	-	2
T o t a l	32	9	41

Un cas de première rechute concernait un homme de 45 ans ayant subi une lobectomie supérieure droite au mois d'Octobre 1959, et atteint 2 ans après l'intervention de lésions ulcéro-nodulaires excavées du sommet gauche avec recherche positive de B.K. dans l'expectoration. Une jeune fille de 23 ans atteinte en 1953 de Péritonite tuberculeuse a présenté en 1962 des lésions excavées du sommet gauche. Deux premiers tubages montrèrent quelques rares bacilles acido-alcool-résistants. deux autres tubages effectués quelques jours après furent franchement négatifs. Trois cas de tuberculose ancienne ont nécessité une reprise du traitement par suite d'une aggravation de l'état général et des images radiologiques bien que tubages et cultures aient toujours été négatifs. Chez quatre malades il s'agissait d'une primo-infection tuberculeuse avec virage de cuti et images radiologiques d'infiltrats. L'absence de bacilles a été confirmée par examens bactériologiques successifs.

Dans les antécédents autres que tuberculeux, signalons trois malades déjà traités pour ulcère gastrique, diagnostic et guérison confirmés radiologiquement. Un malade atteint d'un ulcus de la petite courbure était soumis conjointement au traitement anti-tuberculeux et à un traitement anti-ulcéreux associant oxyferriscorbone sodique, Vitamine C en injections intra-veineuses, Atropine par voie sous-cutanée.

Notons encore quatre cas d'éthylisme avec hépatomégalie décelable cliniquement, dont un sujet présentant une insuffisance hépatique grave biologiquement confirmée.

B - MODALITES THERAPEURIQUES

Le Chlorhydrate d'Ethinamide a été administré en perfusions veineuses chaque jour, le dimanche excepté, à raison de 0,50 g. dans 500 ml de sérum glucosé à 50 ‰, complété le soir par un suppositoire de 0,50 g de 1314.

Les autres antibiotiques associés selon les cas furent :

- Streptomycine : une injection intramusculaire par jour d'un des deux sels :

. Pantothénate de Streptomycine 1 g.

. Sulfate de Streptomycine 1 g.

- Isoniazide : 15 mg par Kg de poids dont 250 mg dans la perfusion, l'autre partie étant administrée en trois prises buccales.

- Viomycine : 1 g. en injection intramusculaire tous les 2 jours.

- Kamycine 1g. en injection intra-musculaire tous les 2 jours.

Les modalités des thérapeutiques associées furent les suivantes :

20 fois l'association ETH - INH - Streptomycine

15 fois l'association ETH - INH

2 fois l'association ETH - INH - Viomycine

2 fois l'association ETH - INH - Kamycine

2 fois l'association ETH - Streptomycine

La corticothérapie sous forme de Delta-Cortisone a été appliquée pendant les 2 premiers mois du traitement chez cinq malades atteints de tuberculose pulmonaire récente non excavée.

C - EXAMENS PRATIQUES

En plus d'une surveillance clinique, radiologique et bactériologique, les sujets ont subi les contrôles biologiques suivants :

- Examens hématologiques : Numérations des hématies, leucocytes plaquettes; Formule leucocytaire

- Epreuves fonctionnelles hépatiques :

- Test de Hanger

- Test au Thymol

- Protides totaux

- Cholestérol

- Rapport $\frac{S}{G}$

- Taux de Prothrombine

- Bilan rénal et urinaire :

- Sucre et Albumine
- Hématies minute
- Leucocytes minute
- Culot urinaire

III - INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS AU CHLORHYDRATE D'ETHIONAMIDE PAR

VOIE VEINEUSE

A - TROUBLES DIGESTIFS

Dans trois cas nous avons dû cesser définitivement les perfusions d'Ethionamide. Il s'agissait de trois jeunes femmes présentant après chaque perfusion des troubles digestifs intenses : nausées, vomissements, coliques, diarrhées. Nous reprendrons dans ses détails la symptomatologie de ces troubles.

Dans quatre cas un simple état nauséux avec goût métallique s'est amendé après les premières perfusions.

Dans un cas des nausées intenses ont cessé avec le Largactil alors que le Phénergan s'était avéré inefficace. Une anorexie a été observée chez six malades, légère et régressive dans quatre cas, plus importante chez deux sujets qui ont préféré recevoir leur perfusion après le repas de midi. Des douleurs gastriques apparues chez trois malades ont cessé après un traitement simple à base de Gélusil ou de Bismuth. Quatre sujets présentant un passé ulcéreux n'ont ressenti aucun trouble digestif. Un cas de colique simple a cédé avec la Belladone. Une malade jusque là régulièrement constipée et prise de coliques accompagnées de diarrhées dès la première perfusion d'Ethionamide

a tiré bénéfice d'un traitement associant Belladone Chlorhydro-peptine et Guanidan.

Sur un total de 41 sujets recevant quotidiennement 1 g. d'Ethionamide (0,50 g. en perfusion veineuse, 0,50 g. sous forme d'un suppositoire) : trois ont présenté une tolérance "nulle", un une tolérance "médiocre momentanée". 37 cas peuvent être classés dans le cadre d'une tolérance "satisfaisante" soit 90,24 %.

En rapprochant ces résultats de ceux obtenus par A. TACQUET, V. MACQUET et GERNEZ RIEUX (16) (Tableau III) avec la même posologie, un pourcentage élevé de tolérance "satisfaisante" apparait dans les 2 cas (86% et 90,24 %).

Tableau III

Dose en grammes d'ETH utilisée pour chaque perfusion (1)	0,25	0,50	0,75	1
Nombre de malades traités	100	100	25	8
Tolérance "satisfaisante"	99	86	19	1
Tolérance "médiocre momentanée"	1	6	3	-
Tolérance "mauvaise"	-	5	1	-
Tolérance "nulle"	-	3	2	7
(1) Associée à la prise quotidienne d'un suppositoire à 0,50 g.				

Le pourcentage de tolérance "nulle" que nous avons constaté est élevé (7,3 %) mais il faut signaler que sur les trois malades qui n'ont pas toléré le traitement (3 femmes) deux étaient soignées pour une rechute, et une présentait déjà des troubles labyrinthiques dus à la Streptomycine et des accidents d'intolérance au PAS par voie veineuse. Il nous faut noter également que le tableau III concerne tous les troubles constatés quelle que soit leur nature, alors que nos chiffres ne représentent que les troubles digestifs. La comparaison reste cependant valable car toutes les autres manifestations que nous avons pu observer entrent dans le cadre d'une tolérance satisfaisante ou médiocre momentanée.

Il apparaît de plus que des doses supérieures sont moins bien supportées. Pour 0,75 g. d'Ethionamide par perfusion veineuse 76 % de tolérance "satisfaisante" et 8 % de tolérance "nulle", et pour 1 g. les résultats obtenus sont respectivement de 12,5 % et 87,5 % cette dernière dose étant exceptionnellement tolérée par les malades.

Les avantages que présentent les perfusions de Chlorhydrate d'Ethionamide sur la voie buccale sont donc certains. Le tableau IV résume les résultats obtenus par d'autres auteurs avec le 1314 per os.

B - TROIS CAS DE TOLERANCE DIGESTIVE NULLE

Le premier cas concerne une jeune fille de 19 ans, lors d'une première rechute. Le traitement antérieur associait PAS en perfusions veineuses, très bien tolérées, streptomycine, Isoniazide durant 2 ans. La dose totale de Streptomycine était de 154 grammes et chez cette jeune fille des troubles labyrinthiques avaient déjà été observés. Deux heures après la mise en place de la première perfusion d'Ethionamide, soit 300ml, apparition

TABLEAU IV

T O L E R A N C E D I G E S T I V E

Auteurs	Nbre de cas	Nulle	Mauvaise	Médiocre momentanée	Satisfai- sante
BROUET	102	5	36	6	55
VERAN	59	4	3	21	31
SCHERDING	99	13	5	15	66
DADDI	63	11	13	15	24
TOTAL	323	33	57	57	176
°/°		10,2	17,6	17,6	54,5°/°

de nausées suivies de coliques violentes, puis de vertiges obligeant la malade à garder le lit. Le soir, en l'absence de suppositoires de 1314 de nouvelles coliques se manifestent suivies d'une diarrhée. On ne note pas de troubles digestifs dans les antécédents. Le traitement est interrompu deux jours consécutifs durant lesquels les troubles régressent. Seule l'atteinte labyrinthique demeure mais les manifestations moins accentuées ne diffèrent en rien de ce que la malade ressentait depuis quelques mois déjà. Une nouvelle perfusion d'Ethionamide reproduit fidèlement le tableau décrit précédemment. Deux derniers essais se solderont par deux échecs, malgré l'administration à titre préventif d'antihistaminiques et de Chlorpromazine.

Le second cas concerne une jeune fille de 23 ans, lors d'une première rechute. Le traitement antérieur associait INH - STM - PAS. A la fin de la première perfusion la malade est prise de coliques violentes suivies de diarrhée. Malgré un traitement associant Belladone, Chlorhydropeptine, Guanidan on doit interrompre les perfusions d'Ethionamide à la quatrième tentative.

Notre troisième échec concerne également une jeune femme. Immédiatement après la première perfusion la malade est prise de nausées suivies de vomissements et d'une anorexie totale. Un traitement composant Phénothiazine et Chlorpromazine n'apporte aucune amélioration, les perfusions seront interrompues à la troisième tentative. Cette malade n'avait jamais reçu de médicaments antituberculeux et ne présentait aucun passé digestif.

La dose d'Ethionamide administrées dans ces trois cas était de 0,50 g. par perfusion, d'une durée de trois heures à trois heures et demie. Un temps de passage plus long, au delà de quatre heures, s'est avéré inefficace: les troubles ressentis demeurant aussi intenses.

C - MECANISME DE L'INTOLERANCE DIGESTIVE

Les troubles digestifs observés avec le 1314 per os furent en toute logique imputés au contact direct du produit avec la muqueuse gastrique, opinion renforcée par le fait que la tolérance était plus satisfaisante par la prise de comprimés enrobés d'une substance gastro-résistante. Néanmoins si la voie veineuse a amélioré considérablement la tolérance à ce produit, des troubles digestifs demeurent donc, certains, par leur intensité, nécessitent l'arrêt du traitement, et d'autres incidents sont encore observés : nausées, goût métallique, gastralgies et coliques. L'irritation directe de la muqueuse gastrique par le produit n'est donc pas l'unique facteur dans la genèse des manifestations digestives. L'hypothèse d'une sensibilité particulière des muqueuses digestives à un taux d'Ethionamide dans le sang entraînant anorexie, sialhorrée, gastralgies et coliques par l'irritation des muqueuses pharyngée, linguale, gastrique et intestinale peut être soulevée, de même que les accidents gastriques entraînés par l'administration parentérale de la Phénylbutazone ne peuvent avoir uniquement pour origine un contact direct du produit avec la muqueuse gastrique.

D - TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES

Chez la moitié des sujets traités, une sensation ébrieuse a été observée, dans 8 cas elle était due à un passage trop rapide de la perfusion (1 h $\frac{1}{2}$ à 2 h) disparaissant avec une vitesse normale de trois heures. Pour sept malades seulement cet état a persisté après la dixième perfusion. Chez trois sujets cette sensation ébrieuse a persisté après un mois de traitement. Huit malades ont présenté des céphalées diffuses, souvent peu intenses, apparaissant pendant la perfusion et cessant une heure après; Dans deux cas des céphalées intenses persistent encore deux heures après, céphalées que des injections intraveineuses de sulfate de magnésie ou de sérum glucosé hypertonique n'ont pas

atténué. Les examens pratiqués (Tension Artérielle, Fond d'Oeil, Ionogramme et réserve alcaline) ont donné des résultats normaux. Dans un cas tous ces troubles ont disparu dès l'instant où la durée de la perfusion a été de cinq heure au lieu de trois. Signalons encore divers incidents déjà observés avec le 1314 per os : Fatigue générale, asthénie intellectuelle, insomnies, sensations de dérobement des jambes, de courte durée s'atténuant progressivement et n'ayant aucune incidence sur la conduite du traitement.

Toutes ces manifestations neurologiques sont apparues au début, 96 % immédiatement après la première perfusion, 4 % au deuxième et au troisième jour.

Des cas de polynévrite des membres inférieurs sont rapportés dans diverses études. Concernant le 1314 per os utilisé seul, aucun phénomène neuro-toxique n'a été constaté. Des auteurs dont VERAN, ont observé des polynévrites dues à l'INH qui ont rétrocedé lorsque le 1314 Th était substitué à l'Isoniazide. BROUET rapporte une observation concernant un sujet chez lequel l'INH a dû être interrompu devant l'apparition d'une polynévrite. Peu après, l'installation d'un traitement par le 1314 Th a été suivie de la réapparition immédiate des troubles, disparaissant avec la suppression du médicament. A. TACQUET et V. MACQUET (16) ont observé trois cas de polynévrite des membres inférieurs avec la voie veineuse. Sur huit sujets traités durant quatre à sept mois nous en avons observé un cas, mais il s'agissait d'un éthylique présentant cliniquement un gros foie palpable, des tests d'insuffisance hépatique très perturbés et déjà traité par l'INH durant 17 mois. Cependant trois sujets éthyliques avec hépatomégalie importante et ayant reçu des doses supérieures d'INH n'ont présenté aucun signe de polynévrite après un traitement par voie veineuse d'une durée de quatre, six et sept mois. Signalons enfin, un cas de délirium tremens, chez un malade ayant déjà eu une crise semblable avant tout traitement antituberculeux.

A. TACQUET et V. MACQUET rapportent trois cas de névrite rétro-bulbaire et 5 cas de délires hallucinatoires : la gravité de ces troubles conduisant deux malades au suicide par défenestration et nécessitant l'internement temporaire de trois autres. Ces auteurs ne signalent pas d'antécédents psychiques et remarquent que ces accidents ne sont pas liés au type d'association thérapeutique utilisé, la combinaison INH - ETH n'apparaissant pas plus toxique que les autres, mais ils signalent que la dose quotidienne était de 1,25 g. dans deux cas de névrite rétrobulbaire et dans quatre cas de délires. La réduction de la dose maxima journalière a permis d'éviter de nouveaux cas de troubles psychiques.

Ces manifestations neuro-psychiques rattachées depuis les travaux de BROUET et de VOOGT (8) à une Anicotinose ne sont pas uniquement le fait des perfusions d'Ethionamide. Avec la voie buccale COHEN (6) et THIBIER (18) insistent sur la fréquence de "syndromes psychasthéniques sérieux" : pessimisme, anxiété, tendance à l'obsession, plus rarement un syndrome d'excitation. Mais il faut noter que sur les 29 observations de COHEN (sur 62 cas traités par le 1314 Th) 22 concernent des malades traités simultanément par le 1314 Th et la cyclosérine et quatre, des malades qui avaient antérieurement reçu de la cyclosérine. Trois malades seulement n'avaient pas reçu de cyclosérine.

E - TROUBLES ENDOCRINIENS

Chez 9 femmes jusque là bien réglées, deux ont eu leur cycle menstruel perturbé. D'autres auteurs ont observé quatre cas de raccourcissement du cycle sur 13 femmes, et la réapparition des règles chez deux aménorrhéiques.

Nous n'avons pas constaté de gynécomasties signalées avec le 1314 Th par ROUGEAU (14) et HUTTON et TONKIN (10) ces derniers chez les noirs de l'Uganda.

A. TACQUET et V. MACQUET, sur 200 hommes traités un mois et plus ont observé 9 cas de gynécomastie. Dans 3 cas, les dosages des phénolstéroïdes urinaires ont montré des taux journaliers maxima de 31, 32, et 58 μ g. Tandis que les dosages de F.S.H. et des 17 céto-stéroïdes étaient normaux. Ces auteurs insistent sur les fortes doses d'Ethionamide administrées à ces malades dont 7 recevaient une dose quotidienne de 1,25 g. à 1,50 g., deux une dose de 1 g., et émettent certaines hypothèses quant à l'origine de ces troubles endocriniens.

1 - Troubles vitaminiques (Vitamine PP)

2 - Insuffisance du Catabolisme des oestrogènes liée à des altérations de la cellule hépatique.

Il nous faut signaler le cas d'une femme diabétique traitée par le chlorhydrate d'Ethionamide à raison de 0,50 g. dans 500 ml de sérum salé associé à un suppositoire de 0,50g. Les examens biologiques n'ont montré aucune perturbation de l'équilibre humoral obtenu avec l'insuline, après un mois et demi de traitement.

F - INCIDENTS CUTANES

Nous avons observé trois cas de troubles cutanés. Un cas, après la seconde perfusion, de poussées d'eczématides folliculaires siégeant sur tout le corps excepté les membres inférieurs. Cette malade avait déjà présenté une éruption analogue avec la pénicilline. Dans les deux cas la régression spontanée avait duré une semaine.

Aucun incident cutané n'a été observé chez les hommes, bien qu'un malade ait présenté antérieurement des éruptions cutanées consécutives à la pénicilline.

G - INCIDENTS DIVERS

Dans un cas nous avons observé immédiatement après la première perfusion : claquement des dents, tremblements généralisés, sans élévation de température, symptômes contre lesquels le Phénergan s'est avéré inefficace alors que le Largactil les a fait cesser en une demi-heure. Le Largactil apporté quotidiennement à titre préventif a pu ensuite être abandonné sans inconvénient. Ce malade avait déjà présenté une intolérance à la pénicilline : fièvre, tachycardie, insomnie, donc tableau très différent du précédent.

Un sujet a présenté lors de la première perfusion : température à 40°, sueurs, céphalées, mais il faut signaler qu'une petite quantité de liquide était passé dans les tissus sous-cutané. Observons au passage que mis à part quelques picotements, cet incident n'a eu aucune conséquence locale. Par la suite les perfusions ont été bien tolérées.

H - ON PEUT DONC CONSTATER :

1 - Que certains troubles (euphorie, sensations ébrieuses, céphalées) semblent particuliers aux perfusions veineuses, mais que leur intensité minime dans la très grande majorité des cas, fait qu'ils sont très bien supportés ne faisant jamais envisager une modification du traitement.

2 - Que les cas de polynévrite des membres inférieurs ne sont pas plus élevés quand l'Isoniazide est associé au Chlorhydrate d'Ethionamide que lorsqu'il est associé à d'autres produits antituberculeux.

3 - Qu'avec une posologie journalière de 1 g. d'ETH aucun trouble psychique ne s'est manifesté.

4 - Que la presque totalité des troubles d'intolérance a été observée au début du traitement, dès les premières perfusions (aucun incident excepté le cas de polynévrite des membres inférieurs et de la crise de délirium, ne s'est déclaré après quinze jours de traitement). Enfin, la quasi totalité des troubles ont disparu dans un délai variant de 5 jours à 1 mois, le traitement étant maintenu à une posologie de 1 g. par jour d'Ethionamide.

5 - Que les trois cas d'intolérance "nulle" nous obligeant à interrompre le traitement concernaient trois femmes dont une seule n'avait pas encore reçu de médicaments antituberculeux. Il est nécessaire de rapprocher ces 3 cas, du nombre de cas où l'on est amené à renoncer aux autres produits anti-bacillaires pour des raisons d'intolérance ou de toxicité.

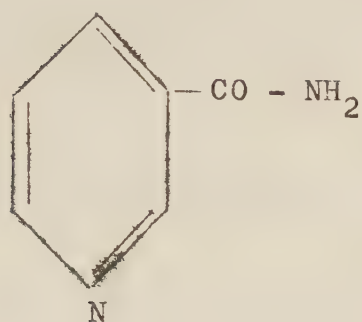
Pour LIVINGS (1958) (11) sur 200 malades recevant 12 g. de PAS et 1 g. de Streptomycine par jour, 7 % doivent abandonner le PAS pour intolérance, la majorité au premier mois, et 17 % la Streptomycine vers le quatrième mois. VERAN (1951)(20) traitant 135 malades avec du PAS (20 g. par jour) constate que 12 % doivent renoncer au traitement avant le quinzième jour, et 8 % après deux mois. Pour RALEIGH (1957) (12) le traitement doit être interrompu dans 11 % des cas (794 malades traités par la Streptomycine + PAS).

I - ACCIDENTS D'INTOLERANCE et ANICOTINOSE

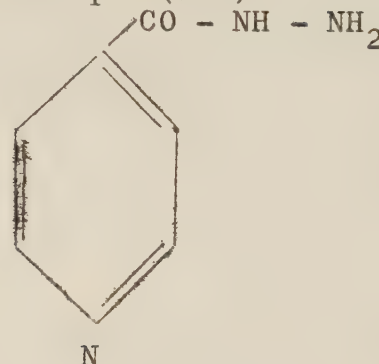
A. DE VOOGD et M. MOUNEY, dans une communication à la Société Française de Tuberculose (séance du 11 mars 1961) apportent certaines observations qui montrent le rôle de l'Avitaminose PP dans la genèse des troubles d'intolérance.

Vitamine PP - INH - et 1314 Th sont tous trois dérivés de la pyridine

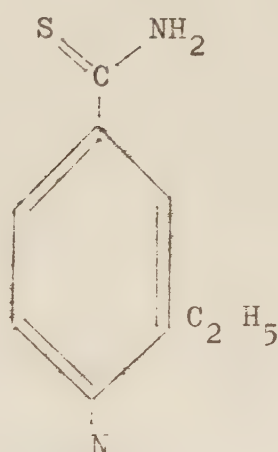
Amide Nicotinique
(Vitamine PP)



Hydrazine de l'acide
isonicotinique (INH)



Ethyl-Thio
isonicotinamide
1314 Th



L'hypothèse est qu'il y aurait antagonisme de l'INH et du 1314 Th par effet substitutif avec la vitamine PP, qui serait à l'origine des manifestations cutanées, digestives et neuropsychiques. Sur 64 malades traités, ces auteurs rapportent 32 cas de lucites, dermatose dont l'analogie avec l'érythème pellagreux les a amenés à instituer un traitement par la vitamine PP per os et localement avec un succès total. La vitaminothérapie PP a été utilisée avec un égal succès contre l'"Aonée". De même les accidents digestifs tardifs semblent

pour ces auteurs relever d'une carence en vitamine PP, dont l'administration a rendu par la suite leur fréquence moins élevée. La vitaminothérapie PP instituée en traitement préventif des manifestations d'intolérance paraît cliniquement efficace, mais il reste à vérifier expérimentalement in vitro et in vivo l'antagonisme entre l'INH, le 1314 Th et la vitamine PP.

IV - ETUDE BIOLOGIQUE

A - Aucune perturbation des fonctions hépato-biliaires n'a été constatée. Chez quatre sujets éthyliques l'Ethionamide n'a entraîné aucune modification aux perturbations de la fonction hépatique, biologiquement confirmées avant le traitement.

B - Les fonctions rénales sont restées normales. Chez un malade présentant une Néphrite chronique, les épreuves fonctionnelles rénales, l'azotémie, l'albuminurie et le culot urinaire n'ont pas subi après deux mois de traitement, d'autres modifications que celles déjà existantes.

C - Les examens hématologiques sont restés normaux.

D - Concentrations sanguines

La dose optimum pour chaque perfusion est de 0,50 g. d'Ethionamide. Une dose de 0,75 g. est moins bien tolérée et n'apporte aucune élévation appréciable des taux sanguins. A doses égales, la voie veineuse donne des concentrations supérieures à celle obtenues avec la voie buccale. Le tableau V compare les résultats obtenus avec les 3 modes d'administration.

TABLEAU V

	Voie buccale (VERAN)	Suppositoires (VERAN)	Perfusions A. TACQUET V. MACQUET GERNEZ-RIEUX	
			6 h. après début	6 h. après fin
Nombre de dosages	111	25	26	27
Nombre de concen- trations actives	74	20	22	17
Pourcentages	66,60/o	80 0/o	84,50/o	680/o
Pour une dose de 0,50 g. d'Ethionamide				

V - RESULTATS THERAPEUTIQUES

Comme nous l'avons exposé au début, le nombre de cas dont nous disposons, s'il nous permet de rapporter un certains nombre d'observations ne nous autorise pas pour autant à conclure avec rigueur. Sur 41 cas utilisés pour l'étude de la tolérance nous n'enconservons que 34 pour l'étude des résultats thérapeutiques; les 7 cas éliminés concernent des sujets chez lesquels la nature bacillaire des lésions n'a jamais pu être mise en évidence, bien que les images radiologiques aient incontestablement regressé avec le traitement.

A - RESULTATS CLINIQUES

Lorsque le traitement a été poursuivi, toux et expectoration ont rapidement regressé, l'état général s'est amélioré, la chute thermique a été rapide. Cependant il faut noter que la reprise pondérale a été plus longue à se dessiner du fait des troubles digestifs. Dans 50 % des cas le poids est resté stationnaire pendant le premier mois du traitement.

B - RESULTATS BACTERIOLOGIQUES

Sur 9 cas de tuberculose récente traités par l'association Ethionamide - Isoniazide la négativation de l'expectoration a été obtenue huit fois au deuxième mois. Pour trois cas de tuberculose ancienne traités également par l'association ETH-INH la négativation de l'expectoration a été constatée dans deux cas au troisième mois.

Les résultats obtenus avec l'association ETH-INH-Streptomycine sont sensiblement identiques; utilisée dans dix cas de tuberculose récente cette association a provoqué la négativation de l'expectoration dans 7 cas au deuxième mois, et quatre fois sur 6 après trois mois de traitement de tuberculoses anciennes.

Utilisée chez deux malades l'association ETH-INH-Viomycine a entraîné la négativation au premier et au deuxième mois. Des résultats semblables ont été obtenus avec l'association ETH-INH-Kamycine. Dans deux cas de tuberculose ancienne soumis au traitement associant Chlorhydrate d'Ethionamide et Streptomycine la recherche des bacille a été négative au premier et au deuxième mois.

Les résultats obtenus par A. TACQUET et V. MACQUET avec l'Ethionamide par voie veineuse associé à la Streptomycine ou à la Cyclosérine, sont résumés dans les tableaux VI et VII.

T A B L E A U V I

T U B E R C U L O S E S R E C E N T E S

ASSOCIATIONS	ETHIONAMIDE + STREPTOMYCINE (29 observations)			ETHIONAMIDE + CYCLOSERINE (9 observations)		
Importance des lésions	Moyennes (13)	Etendues (16)		Moyennes (13)	Etendues (16)	
Dose quotidienne d'ETH	1 g.	1,25g	1 g.	1 g.	1,25g	1 g.
{ 1 mois 2 mois 3 mois 4 mois 5 mois 6 mois } Négativation	1sur4	4sur9	0sur5	1sur11	0sur1	1sur4
	2 " 4	6 " 9	1 " 5	1 " 11	0 " 1	1 " 4
	3 " 4	7 " 9	2 " 5	5 " 11	0 " 1	1 " 4
	3 " 3	6 " 6	0 " 3	5 " 8	0 " 1	3 " 4
	1 " 1	3 " 3	1 " 1	4 " 5	1 " 1	2 " 2
	1 " 1	2 " 2	1 " 1	3 " 3	1 " 1	1 " 1

T A B L E A U V I I
T U B E R C U L O S E S A N C I E N N E S

Associations	Ethionamide + Streptomycine (10)				Ethionamide + Cyclosérine			
	Importance des lésions	moyennes (2)	étendues (8)		moyennes (6)	étendues (9)		
Dose quotidienne d'ETH		1 g	1,25g	1 g	1,25g	1 g	1,25g	
		2sur2	-	1sur4	0sur4	1sur3	0sur3	0sur5
Négativations	{ 1 mois	2 " 2	-	2 " 4	0 " 4	1 " 3	1 " 3	1 " 5
	2	2 " 2	-	2 " 4	0 " 4	2 " 3	2 " 3	1 " 5
	3	2 " 1	-	-	1 " 3	-	-	1 " 5
	4	-	-	-	2 " 3	-	-	2 " 4
	5	-	-	-	0 " 1	-	-	1 " 3
	6	-	-	-	0 " 1	-	-	1 " 3

Il apparait que l'efficacité du couple ETH-INH semble supérieure à celle des autres associations mais le nombre restreint de sujets traités par ETH-INH dont nous disposons ne nous permet personnellement que de conclure dans un sens favorable à cette synergie thérapeutique.

Notons qu'il n'y a pas avantage à utiliser de fortes doses d'Ethionamide, le nombre de négativations (Tableaux VI et VII) obtenu avec une posologie quotidienne de 1,25 g. n'étant pas supérieur à celui obtenu avec 1 G.

C - RESULTATS RADIOLOGIQUES

Ils reposeront sur les critères suivants (16)

- Résultats très bons : Nettoyage quasi-total des infiltrations et des cavités évoquant la possibilité d'une guérison prochaine.

- Résultats bons : nettoyage des infiltrations de plus de la moitié avec réduction considérable des cavité laissant prévoir une évolution favorable.

- Résultats moyens : Réduction substantielle des infiltrations et des cavités mais laissant l'avenir incertain.

- Résultats médiocres : Amélioration discrète

- Résultats nuls : Absence de modification

Les résultats que nous avons obtenus (tableaux VIII et IX) concernent des cas de tuberculoses récentes. L'association ETH-INH donne donc des résultats bons et très bons dans plus de la moitié des cas (3 cas sur 5) après trois mois de traitement.

TABEAU VIII

Délais d'observation	ETHIONAMIDE + ISONIAZIDE				
	Résultats : 9 cas				
	Nuls	Médiocres	Moyens	Bons	Très Bons
1 mois	1	1	6	1	0
2 mois	1	1	5	2	0
3 mois	1	0	1	2	1
4 mois	0	-	-	-	1
<u>INH</u> : - 15 mg par Kg de poids dont 250 mg. dans la perfusion <u>ETH</u> : - 0,50 g. dans une perfusion veineuse + un suppositoire de 0,50 g.					

TABLEAU IX

ETHIONAMIDE + ISONIAZIDE + STREPTOMYCINE					
Résultats:10 cas					
Délais d'observation	Nuls	Médiocres	Moyens	Bons	Très Bons
1 mois	1	2	6	1	0
2 mois	1	1	6	2	0
3 mois	0	0	0	1	0
4 mois	0	0	0	1	1
5 mois	0	0	0	1	0
STM : 1 g. en une injection intramusculaire quotidienne.					

L'association Ethionamide-Isoniazide-Streptomycine n'apporte pas, dans un même délai des résultats supérieurs.

Pour 9 cas de tuberculoses anciennes traitées trois mois par les associations INH-ETH (3fois), INH-ETH-Streptomycine (6fois) des résultats bons et très bons ont été observés respectivement deux fois sur trois, et trois fois sur six, donc dans la moitié des cas environ.

Quatre cas de primo-infection, avec cuti phlycténulaire, images radiologiques et recherches de bacilles négatives (tubages et cultures) ont été traités par ETH-INH (2 fois) ETH-INH-Streptomycine (2 fois). Pour ces 4 sujets les résultats radiologiques ont été bons après un mois de traitement. La triple association n'a pas apporté de résultats supérieurs.

Nous pouvons constater une efficacité supérieure de l'association Isoniazide - Chlorhydrate d'Ethionamide, entrevue déjà en ce qui concerne l'action anti-bacillaire mais en apportant là encore les mêmes réserves dues au nombre de déterminations.

Les tableaux X et XI concernent les résultats obtenus par A. TACQUET et V. MACQUET dans 38 cas de tuberculose récente et 25 cas de tuberculose ancienne.

T A B L E A U X

T U B E R C U L O S E R E C E N T E

	ETHIONAMIDE + STREPTOMYCINE					ETHIONAMIDE + CYCLOSERINE				
Délais d'observation	Résultats									
	Nuls	Médiocres	Moyens	Bons	T.Bons	Nuls	Médioc.	Moyens	Bons	T.Bons
1 mois	1	9	17	2	0	1	1	6	1	0
2 mois	1	4	16	8	0	0	0	3	6	0
3 mois	0	4	13	10	2	0	0	2	4	3
4 mois	0	4	6	4	6	0	0	1	4	3
5 mois	0	1	2	0	7	0	0	0	1	2
6 mois	0	0	1	0	6	0	0	0	1	1

T A B L E A U X I

T U B E R C U L O S E A N C I E N N E

ETHIONAMIDE + STREPTOMYCINE					ETHIONAMIDE + CYCLOSERINE				
Résultats									
Nuls	Médiocres	Moyens	Bons	T. Bons	Nuls	Médioc.	Moyens	Bons	T. Bons
3	2	5	0	0	4	3	7	1	0
2	3	5	0	0	3	4	7	1	0
2	3	4	1	0	1	4	7	2	1
0	2	1	0	0	1	1	5	0	0
0	1	2	0	0	1	1	2	1	0
0	1	0	0	0	1	0	1	1	0

Délais d'observation

1 mois
2 mois
3 mois
4 mois
5 mois
6 mois

VI - RESUME ET CONCLUSIONS

Le Chlorhydrate d'Ethionamide a été utilisé dans 41 cas de tuberculose pulmonaire de divers types, à une dose quotidienne de 1 g. (0,50 en perfusion veineuse de 3 heures et 0,50 g. le soir sous forme d'un suppositoire); 20 % des sujets l'ont parfaitement toléré, 72 % ont présenté des troubles passagers, dans 7,3 % des cas nous avons dû interrompre le traitement. Les troubles neurologiques semblent spécialement le fait de la voie veineuse, 50 % des malades ont éprouvé dès les premières perfusions une sensation ébrieuse accompagnée de céphalées diffuses dans 20 % des cas, plus rarement de vertiges (2 cas). Une crise de délirium et un cas de polynévrite des membres inférieurs ont été observés chez deux éthyliques au cinquième mois du traitement. Les troubles digestifs (35,4 % sont apparus dès le début : nausées, anorexie, plus rarement vomissements, diarrhées, nécessitant dans 7,3 % des cas l'arrêt du traitement. Notons encore des cas d'acnée (7,3 %) et un raccourcissement du cycle chez 15 % des femmes. La posologie optimum est de 0,50 g. par perfusion. Une dose de 0,75 g. est moins bien supportée et les résultats bactériologiques et radiologiques ne sont pas supérieurs.

La vitesse de perfusion doit être de 3 heures environ, une durée plus courte a été à l'origine de 20 % des troubles neurologiques.

Nous n'avons pas constaté de gynecomastie et de névrite rétrobulbaire décrites par d'autres auteurs.

Lorsque le traitement a été poursuivi (1314 -INH, 1314-INH-Streptomycine à une dose quotidienne de 1 g. de Streptomycine et de 15 mg. d'INH par Kg de poids dont 250 mg dans la perfusion) toux et expectoration ont vite regressé, la chute ther-

mique a été rapide, mais la reprise pondérale plus tardive du fait des troubles digestifs. La vitesse de négativation de l'expectoration a été de deux mois dans 60 % des cas, aucun cas de résistance au 1314 n'est à signaler. Sur le plan radiologique les résultats ont été moyens et bons dans 78 % des tuberculose récentes après deux mois de traitement, Bons et Très Bons dans la moitié des cas de tuberculoses anciennes au troisième mois. Dans un cas de tuberculose récente aucune amélioration n'a été notée après quatre mois de traitement.

L'association Isoniazide-Ethionamide intraveineux nous semble la synergie antibiotique la plus favorable.

La tolérance est bonne dans la majorité des cas. La plupart des troubles bénins disparaissent lorsque les règles d'administration sont respectées et cèdent à une thérapeutique symptomatique mineure.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur M. BARIETY

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - BROUET G.

Intérêt thérapeutique du Thionamide de l'acide α - ethyli-sonicotinique dans la tuberculose pulmonaire.

Bull. Acad. Nat. Méd. 142 : 836 (1958)

2 - BROUET G.

L'alpha-éthyl-thioisonicotinamide. Résultats cliniques.

Rapport 15ème Conf. Int. Tuberc. Istanbul,

Bull. Un. Int. Tuberc. 29 : 577 (1959)

3 - BROUET G., MARCHE J., RIST N., CHEVALLIER J. et LE MEUR G. :

Observations on the antituberculous activity of alpha-ethyl-thioisonicotinamide in tuberculosis in Humans

Amer. Rev. Tuberc. 79 : 6 - 18 (1959)

4 - BROUET G., MARCHE J., RIST N., CHEVALLIER J., et LEMEURE G. :

Etude préliminaire de l'activité du Thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique (1314 Th) dans la tuberculose pulmonaire commune de l'homme.

Rev. Tuberc. 23 : 36 -66 (1959)

5 - BROUET G., MARCHE J., CHEVALLIER J., NICOLLE M.H. et NEVOT P. :

Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par l'association d'Isoniazide et d'Ethionamide.

Rev. de la Tuberc. 25 : 145 - 190 (1961)

- 6 - COHEN R.: Fondation "Sanatorium des Etudiants" et le dispensaire
Guy Renard.

Etude à court terme des traitements par le 1314 Th.
Rev. Tuberc. 23 : 185 (1959)

- 7 - DADDI G., CORDA M., GRASSI C. et SACERDOTI C.

Prime osservazioni cliniche sul trattamento della tuber-
culosi polmonare con etil-iso-tionamide.
G. Ital. Tuberc. 12 : 305 - 311 (1958)

- 8 - DE VOOGD A. et MOUNEY M. :

Intérêt du traitement de la primo-infection tuberculeuse
sévère par l'association INH-Ethionamide (1314 Th). Rôle
de l'avitaminose PP dans la génèse des incidents théra-
peutiques. Possibilité de prévention.
Rev. de la Tuberc. 25 : 411 - 423 (1961)

- 9 - GERNEZ-RIEUX, CH; TACQUET A., FOURNIER P., MACQUET V. :

Notre expérience du 1314 Th (Trécator) dans le traitement
de la tuberculose pulmonaire
Lille Médical 5 : 54 - 60 (1960)

- 10 - HUTTON P.W. et TONKIN, I.M.

Ethionamide (1314) with streptomycin in acute tuberculosis
of recent origin in Uganda African : a pilot study.
Tubercle 40 : 253 - 256 (1960)

- 11 - LIVINGS D., :

Results of original course of chemotherapy for pulmonary
tuberculosis.
Trans 17th Conf. Chemother. Tub. p. 19 (Veterans Adminis-
tration, Washington 1958).

12 - RALEIGH J.W. :

The late results of prolonged combined chemotherapy for pulmonary tuberculosis.

Trans. 16th Conf. Chemother. Tuberc. p. 23 (Veterans administration, Washington 1957)

13 - RIST N. :

L'activité antituberculeuse de l'Ethionamide (l'alpha-ethyl-thioisonicotinamide ou 1314 Th). Etude expérimentale et clinique.

Advances in tuberculosis Research 1960, 10 pp. 69 - 126

14 - ROUGEAU J.,

Les gynécomasties "pulmonaires"

Rev. de la Tub., 1960 24 pp. 292 - 302

15 - SCHERDING JP., :

Communication sur l'utilisation d'un nouvel antituberculeux le 1314 Th

Bull. Mém. Soc. Médicale PASSY 25/15; 13 (1959)

16 - TACQUET A. et MACQUET V. :

Résultats après 3 à 6 mois de traitement de l'utilisation d'un dérivé soluble de l'Ethionamide par voie veineuse dans la thérapeutique de la tuberculose pulmonaire.

Rev. de Tub. et de Pneumologie 25 : pp. 1387 - 1404 (1961)

17 - TACQUET A., MACQUET V. et GERNEZ-RIEUX CH. :

Sur un nouveau procédé d'administration de l'Ethionamide

Rev. de la Tuberc. 1961 25 : pp 339 - 353

18 - THIBIEZ R., In: Symposium sur les acquisitions récentes en chimiothérapie (1959)

19 - VERAN P. :

Sur le 1314 Th (discussion)

Rev. Tub. 23 299 (1959)

20 - VERAN P.:

L'acide para-aminosalicylique (PAS) dans le traitement
de la Tuberculose pulmonaire non miliaire

Sem. des Hôpitaux Paris 27 - 42 (1951)

21 - VERAN P., MOIGNETEAU C., TRICHEREAU R., RIST N., TOSTIVIN Y.,
GUENEGO A. et BLAIN C. :

Le 1314 Th ou thioamide alpha éthyl-isonicotinique dans
le traitement de la Tuberculose.cavitaire.

Rev. Tuberc. 23 : 533 - 569 (1959)

22 - VERAN P., RIST N., TRICHEREAU R., MOIGNETEAU C., TOSTIVIN Y.,
GUENEGO A. et BLAIN C. :

Un nouveau médicament antituberculeux : la thioamide alpha
éthylisonicotinique ou 1314 Th dans le traitement de la
tuberculose pulmonaire

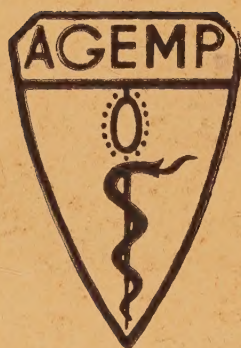
Presse Méd. 67 : 1597 (1959)

23 - VERANP., MOIGNETEAU C., GEFFRIAUD M., TRICHEREAU R., CORDIER M.
et MARTINAGLIA M.J. :

L'Ethionamide (1314 Th) dans le traitement de la tubercu-
lose pulmonaire. Sa place possible près de l'Isoniazide
dans la Thérapeutique d'attaque.

Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1961

77 pp. 10 - 20.



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante

PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-92